Münster i/W. 1934. Nr. 225 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Ueber den Einfluss von Fluorid, Oxalat und Bromacetat auf den Phosphatstoffwechsel.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von

Paul Schröder, Zahnarzt

aus Mülheim-Ruhr

1934

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

Meiner lieben Mutter

gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0027

Ueber den Einfluss von Fluorid, Oxalat und Bromacetat auf den Phosphatstoffwechsel.

Die hemmende Wirkung von Fluorid, Oxalat und Bromacetat auf die Milchsäure-Bildung im Gewebe wird auf völlig verschiedene Angriffspunkte der Stoffe auf die zur Milchsäure-Bildung führenden intermediären Stoffwechsel-Vorgänge zurückgeführt. Lohmann[1]) verglich die Wirkung von Monojodacetat und Fluorid mit einander; nach ihm hemmt das Fluorid die Milchsäure-Bildung, indem es den Zerfall der beim Zuckerabbau entstehenden Hexosephosphorsäureester verhindert. Das Monojodacetat dagegen soll nach ihm infolge seiner starken Oberflächen-Aktivität die Nährstoffe von den Stoffwechselstätten fern halten. Nach Lipmann[2]) verbindet sich das Fluorid mit dem eisenhaltigen Bestandteil des Milchsäure bildenden Ferment-Systems, das Monojodacetat und das ihm entsprechende Monobromacetat dagegen nach Lohmann mit der Eiweißkomponente des glykolytischen Fermentsystems. Nach den Versuchen von Haarmann[3]) ist der erste Angriffspunkt dieser drei Stoffe bei den Gewebs-Phosphatasen zu suchen, deren Wirkungsstärke herabgesetzt wird und zwar besonders stark durch Fluorid und Oxalat. Da aber die Milchsäure-Bildung aus Glukose im Hirngewebe durch Fluorid und Bromacetat unterdrückt wird, nicht aber durch Oxalat, so muß hier die Hemmung der Milchsäure-Bildung am Hexose-Molekül selbst einsetzen, weil im Hirngewebe eine Milchsäure-Bildung aus Glukose ohne Phosphat-Beteiligung statt hat. Das Fluorid und Bromacetat muß also die Aufspaltung des Hexose-Moleküls zu niederen Abbaustufen verhindern. Durch niedrige Konzentration der drei Stoffe hört nach unveröffentlichen Versuchen von Haarmann und Stratmann die Hemmungs-Wirkung auf

[1]) Lohmann, Biochem. Zeitschr. 236, 444, 1931.
[2]) Lipmann, Biochem. Zeitschr. 206, 171, 1929.
[3]) Haarmann, Biochem. Zeitschr. 256, 350, 1932.

die Milchsäure-Bildung auf und schlägt in eine Förderung um. Diese gegensätzliche Wirkung von kleinen und großen Gaben fanden auch Baehrends[4]) und Roth[5]) in Arbeiten aus dem hiesigen Institut. Baehrends untersuchte eine Reihe von Dehydrierungsvorgängen im Gewebe, Roth eine Reihe von biologischen Oxydationsvorgängen mit der Warburg'schen Apparatur. Besonders auffällig in den Roth'schen Versuchen ist die Feststellung, daß der Sauerstoff-Verbrauch überlebender Gewebe bei Zusatz mittlerer Konzentrationen (1.10^{-4} bis 1.10^{-7}m) am höchsten ist. Bei stärkeren Verdünnungen wird die Sauerstoff-Zehrung erneut beschleunigt. sehr starke Verdünnungen und höhere Konzentrationen zeigen also die gleiche Gesamtwirkung.

In der vorliegenden Arbeit soll das Verhalten von Fluorid, Oxalat und Bromacetat auf die Phosphat-Abspaltung von einigen wichtigeren und leicht zugänglichen Phosphorsäureestern untersucht werden. Geprüft wurde Hexosediphosphorsaures-Natrium (Candiolin-Natrium, I.G.Farben) und Glyzerinphosphorsaures-Natrium (Merck). Die Versuchsanordnung war die im hiesigen Institut übliche. Die Versuchsdauer betrug vier Stunden. Um die Wirkungsstärke der drei Stoffe mit einander vergleichen zu können, wurden aequimolare Lösungen verwandt. Die Konzentration der Gifte in den Versuchsansätzen ist in den Tabellen angegeben.

Versuchsserie I.

Zu den Versuchen der Versuchsserie I wurde Lebergewebe vom Kaninchen als Versuchsmaterial benutzt. Der Einfluß von Fluorid, Oxalat und Bromacetat auf das Vermögen der Leber aus Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat anorganische Phosphate in Freiheit zu setzen ist aus den in den Tabellen 1 bis 3 wiedergegebenen Versuchsergebnissen ersichtlich.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die höchste Konzentration der drei Gifte die Phosphat-Abspaltung aus Hexosediphosphat um annähernd den gleichen Betrag herabsetzen. Das Kaliumoxalat ist den beiden übrigen Stoffen an Wirksamkeit etwas überlegen. In aequimolarer Lösung setzen also die drei Stoffe die Wirksamkeit der Hexosediphosphatase um annähernd

[4]) Baehrends, Inaug.-Diss. Münster 1933.
[5]) Roth, Inaug.-Diss. Münster 1933.

den gleichen Betrag herab. Die starke Hemmung der Phosphat-Abspaltung läßt mit zunehmender Verdünnung der Gifte nach und ist bei einer bestimmten Konzentration nicht mehr nachweisbar. Dieser Indifferenzpunkt liegt bei den einzelnen Stoffen und bei den Lebern von verschiedenen Tieren bei verschieden hohen Gift-Konzentrationen. Gehen wir mit der Verdünnung noch weiter herunter, so schlägt die Verzögerung der Phosphat-Abspaltung in eine Steigerung um, die aber im allgemeinen keine stärkeren Grade erreicht und bei fortgesetzter Verdünnung aufhört. In den schwächsten von uns angewandten Konzentrationen von 1.10^{-10}m finden wir sogar eine leichte Verminderung der Phosphorsäure-Werte. Wir haben also bei der Untersuchung der Hexosediphosphatase der Leber die bemerkenswerte Feststellung zu verzeichnen, daß die in höheren Konzentrationen als starke Gewebs-Phosphatase-Gifte bekannten Verbindungen in stärkeren Verdünnungen die Gewebs-Phosphatase, in unserem Falle die Hexosediphosphatase, aktivieren.

Die Einwirkung von Fluorid, Oxalat und Bromacetat auf die Glyzerinphosphatase der Leber ergibt ein wesentlich anderes Bild, das aus Tabelle 2 und 3 zu ersehen ist. Im Gegensatz zur Hexosediphosphatase wird die Glyzerinphosphatase der Leber durch sämtliche angewandten Fluorid-Konzentrationen in ihrer Wirksamkeit herabgesetzt. Bei der höchsten von uns angewandten Konzentration von 1.10^{-1}m findet gegenüber dem Kontrollversuch überhaupt keine Phosphat-Abspaltung statt. Die Hemmung der Phosphat-Abspaltung läßt mit zunehmender Verdünnung nach und bleibt auch in den stärkeren Verdünnungen bestehen. Die Konzentration von 1.10^{-8} bis 1.10^{-5}m läßt die Phosphat-Abspaltung um annähernd den gleichen Betrag herunter gehen (ca. 35%). Auch die beiden übrigen Stoffe wirken annähernd in der gleichen Weise auf die Glyzerinphosphatase ein. Die Hemmung in höheren Konzentrationen ist aber bei weitem nicht so ausgesprochen wie durch Fluorid. Die Reihenfolge, in der die drei Stoffe in der Konzentration 1.10^{-1}m die Phosphat-Abspaltung herabsetzen, ist: Bromacetat, Oxalat, Fluorid. Die Lebern von verschiedenen Tieren reagieren auf die Gifte qualitativ gleich; in quantitativer Hinsicht bestehen allerdings erhebliche Unterschiede. Bei bestimmten (1.10^{-7}m) Oxalat- und Bromacetat-Konzentrationen tritt eine Steigerung der Phosphat-Abspaltung auf. Auffällig ist, daß diese Steigerung mit zunehmender Verdünnung in eine nicht unerhebliche Hemmung umschlägt. Wir haben hier also die bemerkenswerte Tatsache zu verzeichnen, daß hohe und sehr niedrige Konzentrationen eine Ferment-Reaktion in der gleichen Richtung beeinflussen.

Versuchstier: Kaninchen

Versuchsanordnung		mg % P			mg % P-Abspaltg.		
		1	2	3	1	2	3
Direkter Versuch		56	72	140	–	–	–
Nullversuch		106	190	220	–	–	–
Kontrollversuch		288	430	480	182	240	260
Natriumfluorid:	1.10^{-10}m	278	418	470	172	228	250
	1.10^{-9}m	298	416	470	192	226	250
	1.10^{-8}m	314	420	470	208	230	250
	1.10^{-7}m	350	430	510	244	240	290
	1.10^{-6}m	318	420	500	214	230	280
	1.10^{-5}m	310	418	496	204	228	276
	1.10^{-4}m	288	390	486	182	200	266
	1.10^{-3}m	266	372	464	160	182	244
	1.10^{-2}m	234	366	432	128	176	212
	1.10^{-1}m	176	270	308	70	80	88
Kaliumoxalat:	1.10^{-10}m	290	418	432	184	228	212
	1.10^{-9}m	304	422	466	198	232	246
	1.10^{-8}m	322	444	486	216	254	266
	1.10^{-7}m	350	456	510	244	266	290
	1.10^{-6}m	330	450	470	224	260	250
	1.10^{-5}m	300	440	444	194	250	224
	1.10^{-4}m	294	432	222	188	242	224
	1.10^{-3}m	266	426	422	160	236	202
	1.10^{-2}m	252	410	400	146	220	180
	1.10^{-1}m	170	236	276	64	46	56
Bromacetat:	1.10^{-10}m	262	404	460	156	214	240
	1.10^{-9}m	295	418	500	189	228	280
	1.10^{-8}m	300	444	500	194	254	280
	1.10^{-7}m	314	462	516	208	272	296
	1.10^{-6}m	310	458	500	204	268	280
	1.10^{-5}m	308	448	444	202	258	224
	1.10^{-4}m	300	408	422	194	218	202
	1.10^{-3}m	270	394	422	164	204	202
	1.10^{-2}m	232	314	364	126	124	144
	1.10^{-1}m	174	276	296	68	86	76

Versuchstier: Kaninchen

Versuchsanordnung		mg % P			mg % P-Abspaltg.		
		1	2	3	1	2	3
Direkter Versuch		56	138	72	—	—	—
Nullversuch		104	200	180	—	—	—
Kontrollversuch		198	400	276	94	200	96
Natriumfluorid:	1.10^{-10}m	136	290	222	32	90	42
	1.10^{-9}m	148	296	270	44	96	70
	1.10^{-8}m	150	300	246	46	100	66
	1.10^{-7}m	166	336	258	62	136	78
	1.10^{-6}m	160	320	254	56	120	74
	1.10^{-5}m	160	308	250	56	108	70
	1.10^{-4}m	148	286	238	44	86	70
	1.10^{-3}m	138	276	210	34	76	50
	1.10^{-2}m	118	250	214	14	50	50
	1.10^{-1}m	92	200	190	0	0	10
Kaliumoxalat:	1.10^{-10}m	176	320	254	72	120	74
	1.10^{-9}m	176	320	254	72	120	74
	1.10^{-8}m	194	320	254	90	120	74
	1.10^{-7}m	226	348	260	122	148	80
	1.10^{-6}m	200	276	242	96	76	62
	1.10^{-5}m	190	266	246	86	66	66
	1.10^{-4}m	196	302	242	92	107	62
	1.10^{-3}m	188	262	236	84	62	56
	1.10^{-2}m	184	250	208	80	50	28
	1.10^{-1}m	156	220	184	52	20	4
Bromacetat:	1.10^{-10}m	160	334	250	56	134	70
	1.10^{-9}m	184	334	266	80	134	86
	1.10^{-8}m	180	334	270	76	134	90
	1.10^{-7}m	214	340	276	110	140	96
	1.10^{-6}m	198	326	266	94	126	86
	1.10^{-5}m	192	308	264	88	108	84
	1.10^{-4}m	170	296	264	66	96	84
	1.10^{-3}m	170	296	262	66	96	82
	1.10^{-2}m	160	296	260	56	96	80
	1.10^{-1}m	140	258	220	36	58	40

Leber, P-Abspaltung: % vom Kontrollwert — Tabelle III

Versuchstier: Kaninchen

Versuchsanordnung		Hexosediphosphat				Glyzerinphosphat			
		1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel
Natriumfluorid:	1.10^{-10}m	95	95	96	95	33	45	44	41
	1.10^{-9}m	106	94	96	99	47	48	69	55
	1.10^{-8}m	114	96	96	102	49	50	73	67
	1.10^{-7}m	134	100	111	115	66	68	81	72
	1.10^{-6}m	117	96	108	107	60	60	77	66
	1.10^{-5}m	112	95	106	104	60	54	73	62
	1.10^{-4}m	100	83	102	95	47	43	60	50
	1.10^{-3}m	88	76	94	86	36	38	52	42
	1.10^{-2}m	70	74	81	75	15	25	35	25
	1.10^{-1}m	38	33	34	35	0	0	10	3
Kaliumoxalat:	1.10^{-10}m	101	95	81	92	77	60	77	71
	1.10^{-9}m	109	96	95	100	77	60	77	71
	1.10^{-8}m	118	106	102	109	96	60	77	78
	1.10^{-7}m	134	111	111	119	130	74	83	96
	1.10^{-6}m	123	108	96	107	102	38	65	68
	1.10^{-5}m	107	104	86	99	91	33	69	64
	1.10^{-4}m	104	101	86	97	98	51	65	71
	1.10^{-3}m	88	98	78	88	89	31	58	59
	1.10^{-2}m	80	92	69	80	85	25	29	46
	1.10^{-1}m	35	19	22	25	55	10	4	23
Bromacetat:	1.10^{-10}m	86	89	93	89	60	67	73	67
	1.10^{-9}m	105	95	108	103	81	67	90	80
	1.10^{-8}m	107	106	108	107	85	67	94	82
	1.10^{-7}m	114	113	114	114	117	70	102	96
	1.10^{-6}m	112	111	108	110	100	63	190	84
	1.10^{-5}m	111	107	86	101	93	54	88	78
	1.10^{-4}m	107	91	78	92	73	48	88	70
	1.10^{-3}m	90	85	77	84	73	48	85	69
	1.10^{-2}m	70	52	55	59	60	48	83	64
	1.10^{-1}m	38	36	29	34	38	29	42	36

Versuchsserie II.

Versuchsserie II behandelt den Einfluß der drei Gifte auf die Phosphatasen der Niere vom Hund. Das Phosphat-Abspaltungsvermögen aus Glyzerinphosphat ist von allen Organen nach Versuchen von K o c h [6]) dem aller übrigen Organe weit überlegen. Die Hexosediphosphatase der Niere entspricht in ihrer Wirksamkeit im allgemeinen der Hexosediphosphatase des Muskels. Diese Angaben gelten nur ungefähr, weil bei den gleichen Organen verschiedener Tiere der Phosphatase-Gehalt der Gewebe stark wechselt.

In Tabelle 4 und 6 sind die Ergebnisse mit Hexosediphosphat zusammengestellt.

Aus den Versuchen geht hervor, daß das Wirkungsbild von Fluorid, Oxalat und Bromacetat bei Verwendung von Nierengewebe von verschiedenen Tieren in allen Fällen gleich ist. Die drei Stoffe beeinflussen die Hexosediphosphatase in nicht gleicher Weise. Den drei Giften gemeinsam ist der hemmende Einfluß auf die Esterspaltung. In der höchsten Konzentration von 1.10^{-1}m ist das Bromacetat das stärkere Gift; es setzt die Phosphat-Abspaltung um rund 60% herab. Wesentlich schwächer toxisch sind Fluorid und Oxalat; hier beträgt die Hemmung nur 30—40%. Die Hexosediphosphatase der Niere ist gegen Fluorid und Oxalat wesentlich unempfindlicher als die der Leber.

Die Wirkungskurve der drei untersuchten Gifte zeigt einen recht merkwürdigen Verlauf. Bereits bei der stärksten von uns angewandten Verdünnung von 1.10^{-10}m finden wir die Phosphat-Abspaltung um rund 25% gehemmt. Mit ansteigender Konzentration finden wir einheitlich einen treppenförmigen Verlauf der Wirkungskurve, das heißt: leichte Steigerung und Hemmung gegenüber der stärkeren Verdünnung wechseln einander ab. Man könnte bei diesem Kurvenverlauf an einen Fehler in der Phosphat-Bestimmung denken; da aber alle Versuche das gleiche Ergebnis zeitigten, so ist diese Annahme unbegründet. Wir haben beim Fluorid drei Gipfelpunkte der Kurve und gleichfalls mehrere Tiefpunkte.

Beim Oxalat ist dieses Auf und Nieder im Kurvenverlauf nur angedeutet.

Unter der Bromacetat-Wirkung zeigt sich abgesehen von der höchsten Konzentration ein Maximum der Hemmung bei einem Gehalt von 1.10^{-6}m.

---

[6]) Koch, Inaug.-Diss. Münster 1933.

Niere, Hexosediphosphat **Tabelle IV**

Versuchstier: Hund

Versuchsanordnung		mg % P			mg % P-Abspaltg.		
		1	2	3	1	2	3
Direkter Versuch		72	80	120	—	—	—
Nullversuch		86	92	128	—	—	—
Kontrollversuch		444	480	450	358	388	322
Natriumfluorid:	1.10^{-10}m	364	380	372	278	288	244
	1.10^{-9}m	404	400	390	318	308	262
	1.10^{-8}m	432	420	392	346	328	264
	1.10^{-7}m	400	380	338	314	288	210
	1.10^{-6}m	422	422	398	336	330	270
	1.10^{-5}m	372	380	346	286	288	218
	1.10^{-4}m	432	444	410	346	352	282
	1.10^{-3}m	412	438	362	326	346	234
	1.10^{-2}m	380	356	346	294	264	218
	1.10^{-1}m	334	340	328	248	248	200
Kaliumoxalat:	1.10^{-10}m	380	406	394	294	314	266
	1.10^{-9}m	412	438	404	326	346	276
	1.10^{-8}m	422	444	414	336	352	286
	1.10^{-7}m	422	470	430	336	378	302
	1.10^{-6}m	410	444	412	324	352	284
	1.10^{-5}m	400	438	364	314	346	236
	1.10^{-4}m	422	450	410	336	358	282
	1.10^{-3}m	390	416	380	304	324	252
	1.10^{-2}m	412	428	376	326	336	248
	1.10^{-1}m	334	352	272	248	260	144
Bromacetat:	1.10^{-10}m	390	400	418	304	308	290
	1.10^{-9}m	406	416	416	320	324	288
	1.10^{-8}m	408	422	440	322	330	312
	1.10^{-7}m	380	384	370	294	292	242
	1.10^{-6}m	356	364	348	270	272	220
	1.10^{-5}m	432	422	422	346	330	294
	1.10^{-4}m	410	418	404	324	326	276
	1.10^{-3}m	390	412	400	304	320	272
	1.10^{-2}m	308	334	326	222	242	198
	1.10^{-1}m	226	258	236	140	166	108

Versuchstier: Hund

Versuchsanordnung		mg % P			mg % P-Abspaltg.		
		1	2	3	1	2	3
Direkter Versuch		72	70	106	—	—	—
Nullversuch		90	80	132	—	—	—
Kontrollversuch		360	360	400	270	280	268
Natriumfluorid:	1.10^{-10}m	334	348	378	244	268	246
	1.10^{-9}m	340	348	400	250	268	268
	1.10^{-8}m	348	348	406	258	268	274
	1.10^{-7}m	348	328	422	258	248	290
	1.10^{-6}m	334	320	384	244	240	252
	1.10^{-5}m	334	326	380	244	246	248
	1.10^{-4}m	340	354	380	250	274	248
	1.10^{-3}m	380	380	410	290	300	278
	1.10^{-2}m	320	370	360	230	260	228
	1.10^{-1}m	196	242	320	106	162	188
Kaliumoxalat:	1.10^{-10}m	300	288	348	210	268	216
	1.10^{-9}m	308	280	354	218	274	222
	1.10^{-8}m	314	320	342	224	262	210
	1.10^{-7}m	364	334	366	274	286	234
	1.10^{-6}m	340	326	348	250	268	216
	1.10^{-5}m	302	320	340	212	260	208
	1.10^{-4}m	314	334	348	224	268	216
	1.10^{-3}m	354	354	364	264	284	232
	1.10^{-2}m	334	340	314	244	234	182
	1.10^{-1}m	166	212	258	76	188	126
Bromacetat:	1.10^{-10}m	238	400	372	300	320	240
	1.10^{-9}m	372	390	364	282	310	232
	1.10^{-8}m	368	380	360	278	280	228
	1.10^{-7}m	364	372	352	274	292	220
	1.10^{-6}m	372	400	364	282	320	232
	1.10^{-5}m	380	416	370	290	336	238
	1.10^{-4}m	380	422	378	290	342	246
	1.10^{-3}m	390	428	378	300	348	246
	1.10^{-2}m	242	280	314	152	200	182
	1.10^{-1}m	186	176	258	96	96	126

Niere, P-Abspaltung: % vom Kontrollwert — Tabelle VI

Versuchstier: Kaninchen

Versuchsanordnung		Hexosediphosphat				Glyzerinphosphat			
		1	2	3	Mittel	1	2	3	Mittel
Natriumfluorid:	1.10^{-10}m	77	74	76	76	90	96	92	93
	1.10^{-9}m	89	80	81	83	92	96	100	96
	1.10^{-8}m	97	85	82	88	95	96	102	98
	1.10^{-7}m	88	74	65	76	95	89	108	97
	1.10^{-6}m	94	85	84	88	90	86	94	90
	1.10^{-5}m	80	74	68	74	90	88	92	90
	1.10^{-4}m	97	91	88	92	92	98	92	94
	1.10^{-3}m	91	89	73	84	107	107	104	106
	1.10^{-2}m	82	68	68	73	85	93	85	88
	1.10^{-1}m	69	64	62	65	39	58	70	56
Kaliumoxalat:	1.10^{-10}m	82	81	83	82	78	96	81	85
	1.10^{-9}m	91	89	86	89	81	98	83	87
	1.10^{-8}m	94	91	89	91	83	94	78	85
	1.10^{-7}m	94	98	94	95	101	102	87	97
	1.10^{-6}m	90	91	88	90	92	96	81	90
	1.10^{-5}m	88	89	73	83	78	93	78	83
	1.10^{-4}m	94	92	88	91	83	96	81	87
	1.10^{-3}m	85	84	78	82	97	101	87	95
	1.10^{-2}m	91	87	77	85	90	84	68	81
	1.10^{-1}m	69	67	45	60	28	64	47	43
Bromacetat:	1.10^{-10}m	85	80	90	85	111	114	90	105
	1.10^{-9}m	90	84	90	88	105	111	87	101
	1.10^{-8}m	90	85	97	91	103	100	85	96
	1.10^{-7}m	82	75	75	77	101	104	82	96
	1.10^{-6}m	75	70	68	71	105	114	87	102
	1.10^{-5}m	97	85	91	91	108	120	89	106
	1.10^{-4}m	91	84	86	87	108	122	92	107
	1.10^{-3}m	85	83	85	84	111	124	92	109
	1.10^{-2}m	62	63	62	62	56	71	68	65
	1.10^{-1}m	39	43	34	39	36	34	47	39

Vergleicht man die Versuche der Tabellen 1 + 3 und 4 + 6 mit einander, so ergibt sich, daß die Hexosediphosphatase der Niere und der Leber auf die Gifte ganz verschieden anspricht. Man kann hieraus folgern, daß die Phosphatase in beiden Organen bezw. der Mechanismus der Phosphat-Abspaltung verschieden sein muß. Das stimmt mit früheren Versuchen von Meinert[7])-Hösterey[8]) überein, in denen der Einfluß einiger Opium-Alkaloide und Antipyretica auf den Phosphat-Stoffwechsel untersucht wurde.

Der Einfluß der Gifte auf die Glyzerinphosphatase der Niere ist, wie aus Tabelle 5 und 6 hervorgeht, nur gering. Die Nieren von verschiedenen Tieren verhalten sich prinzipiell gleich, wenn auch quantitativ geringe Unterschiede bestehen. Zu einer Steigerung der Phosphat-Abspaltung führt in 2 von 3 Versuchen vor allem das Bromacetat. In höheren Konzentrationen wird die Glyzerinphosphatase durch alle drei Gifte geschädigt — am stärksten durch Fluorid. Es besteht hier also genau die umgekehrte Reihenfolge der Giftempfindlichkeit wie bei der Glyzerinphosphatase der Leber. Dieser Befund spricht dafür, daß der Phosphat-Abspaltung aus Glyzerinphosphat in beiden Organen ein verschiedener Mechanismus zugrunde liegen muß. In diesem Sinne ist auch der Verlauf der Wirkungskurve der drei Gifte zu verwerten.

Versuchsserie III.

Zu den in den Tabellen 7 bis 9 wiedergegebenen Versuchen wurde Skelettmuskulatur von Kaninchen und Hund verwendet. Vergleicht man die Phosphat-Abspaltung aus Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat mit einander, so zeigt sich, daß das Wirkungsbild für jeden der drei geprüften Stoffe charakteristisch ist. Wohl bestehen in den einzelnen Versuchen zum Teil erhebliche quantitative Unterschiede; zeichnet man die erhaltenen P-Werte jedoch in Form einer Kurve auf, so ergibt sich, daß die Kurven einander annähernd parallel verlaufen. In ihrer Wirkung auf die Hexosediphosphatase des Muskels entsprechen sich das Fluorid und Oxalat; in ihrer Wirkung auf die Glyzerinphosphatase: Oxalat und Bromacetat. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß in den höheren Konzentrationen der drei Gifte die Phosphat-Abspaltung regelmäßig verzögert ist, und zwar bei der

[7]) Meinert, Inaug.-Diss. Münster 1933.
[8]) Hösterey, Inaug.-Diss. Münster 1933.

höchsten Konzentration von 1.10^{-1}m am schwächsten durch Fluorid (um durchschnittlich 60%). Es bestehen auch hier wie auch für die beiden übrigen Verbindungen erhebliche Unterschiede in der Giftwirkung. So ist z. B. bei Versuch 4 die Phosphat-Abspaltung aus Glyzerinphosphat vollkommen unterdrückt worden; gleichfalls in Versuch 2 durch Oxalat und Bromacetat, während das Fluorid nur ganz schwach wirksam war. In Versuch 3 wiederum ist das Fluorid den beiden anderen Stoffen überlegen. Man ersieht hieraus, daß starke individuelle Unterschiede der Gewebe gegen die drei Gifte bestehen. In mittleren Konzentrationen führen alle Verbindungen zu einer Steigerung der Phosphat-Abspaltung; das Maximum der Wirkung liegt jedoch für die verschiedenen Stoffe bei der gleichen Konzentration. Beim Bromacetat haben wir die maximale P-Abspaltung bei einer Verdünnung von 1.10^{-6}m, beim Oxalat dagegen bei 1.10^{-4}m und beim Fluorid bei 1.10^{-3}m. Bei zunehmender Verdünnung erreichen wir einen Punkt, bei dem keine Wirkung feststellbar ist. Ueber diesen Indifferenzpunkt hinaus setzt aber bei der Glyzerinphosphatase erneut eine starke Hemmung der Phosphat-Abspaltung ein. Dieses zweite Maximum der Hemmung liegt für das Kaliumoxalat bei der Konzentration von 1.10^{-7}m, beim Bromacetat dagegen bei 1.10^{-8}m. Bei noch stärkerer Verdünnung läßt dann die Hemmung wieder nach und geht dann in Wirkungslosigkeit bezw. in leichte Steigerung über. Das Fluorid verhält sich abweichend; bei ihm haben wir gleichfalls ein zweites Maximum der Hemmung — es liegt bei 1.10^{-6}m; bei einer Konzentration von 1.10^{-8}m dagegen steigt die Phosphat-Abspaltung erneut an, während sie beim Bromacetat bei der gleichen Konzentration maximal abfällt. In der stärksten Verdünnung von Fluorid geht dann die Phosphat-Abspaltung erneut stark herunter, während sie bei den übrigen Verbindungen herauf geht.

Die Hexosediphosphatase des Muskels verhält sich gegenüber der Glyzerinphosphatase grundsätzlich anders. Eine gleichmäßige Wirkungskurve erhalten wir nur beim Oxalat. Die Phosphat-Abspaltung ist in einem Konzentrationsbereich von 1.10^{-3} bis 1.10^{-9}m nur wenig vermindert. Die stärkste Verdünnung erzeugt eine stärkere Hemmung als höhere Konzentrationen. Die Wirkungskurve von Fluorid und Bromacetat hat einen ausgesprochen wellenförmigen Verlauf: mehrere Gipfelpunkte und Tiefpunkte der Phosphat-Abspaltung.

Versuchstier: 1—3 Kaninchen, 4 Hund

Versuchsanordnung		mg % P				mg % P-Abspaltg.			
		1	2	3	4	1	2	3	4
Direkter Versuch		138	182	180	120	—	—	—	—
Nullversuch		208	320	260	160	—	—	—	—
Kontrollversuch		364	480	420	300	156	160	160	140
Natriumfluorid:	1.10^{-10}m	372	446	400	308	168	126	140	148
	1.10^{-9}m	380	456	422	338	172	136	162	178
	1.10^{-8}m	400	500	422	340	192	180	162	180
	1.10^{-7}m	364	462	418	334	156	142	158	174
	1.10^{-6}m	326	456	418	332	118	136	158	172
	1.10^{-5}m	380	484	440	348	172	164	180	188
	1.10^{-4}m	356	462	388	334	148	142	128	174
	1.10^{-3}m	326	436	354	320	118	116	94	160
	1.10^{-2}m	314	422	340	276	106	102	80	116
	1.10^{-1}m	280	400	296	190	72	80	36	30
Kaliumoxalat:	1.10^{-10}m	364	448	368	366	156	128	106	106
	1.10^{-9}m	372	458	384	296	168	138	124	136
	1.10^{-8}m	380	478	396	296	172	150	136	136
	1.10^{-7}m	364	458	396	286	156	138	136	126
	1.10^{-6}m	390	470	396	296	182	150	136	136
	1.10^{-5}m	380	470	404	286	172	150	144	126
	1.10^{-4}m	372	444	400	270	164	124	140	110
	1.10^{-3}m	364	438	400	266	156	118	140	106
	1.10^{-2}m	340	428	364	260	132	108	104	100
	1.10^{-1}m	286	334	286	162	78	14	26	2
Bromacetat:	1.10^{-10}m	326	406	334	296	118	86	74	136
	1.10^{-9}m	364	404	400	329	156	84	140	160
	1.10^{-8}m	390	462	444	320	182	142	184	160
	1.10^{-7}m	380	438	422	314	172	118	162	154
	1.10^{-6}m	372	428	400	280	164	108	140	120
	1.10^{-5}m	406	460	470	314	198	140	110	154
	1.10^{-4}m	390	458	400	296	182	138	140	136
	1.10^{-3}m	380	452	422	314	172	132	162	154
	$1\ 10^{-2}$m	326	416	390	266	118	96	130	106
	1.10^{-1}m	276	334	308	186	68	14	48	26

Versuchstier: 1—3 Kaninchen, 4 Hund

Versuchsanordnung	mg % P				mg % P-Abspaltg.			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Direkter Versuch	87	95	105	106	—	—	—	—
Nullversuch	100	160	135	125	—	—	—	—
Kontrollversuch	186	222	255	195	86	62	120	70
Natriumfluorid: 1.10^{-10}m	160	219	207	182	60	59	72	57
1.10^{-9}m	178	231	244	194	78	71	109	69
1.10^{-8}m	195	242	258	200	95	82	123	75
1.10^{-7}m	186	213	250	197	86	53	115	72
1.10^{-6}m	174	203	238	196	74	43	103	71
1.10^{-5}m	180	209	242	188	80	59	107	63
1.10^{-4}m	186	222	250	188	86	62	115	63
1.10^{-3}m	190	232	267	187	90	72	132	62
1.10^{-2}m	180	225	267	154	80	65	112	29
1.10^{-1}m	122	214	167	108	22	54	32	-13
Kaliumoxalat: 1.10^{-10}m	200	210	253	182	100	50	118	57
1.10^{-9}m	160	195	250	180	60	35	115	55
1.10^{-8}m	154	190	249	179	54	30	114	54
1.10^{-7}m	143	180	243	174	43	20	108	49
1.10^{-6}m	186	190	244	174	86	30	109	49
1.10^{-5}m	208	232	247	175	108	72	112	50
$1\ 10^{-4}$m	212	238	248	178	112	78	113	53
1.10^{-3}m	190	230	244	154	90	70	109	29
1.10^{-2}m	154	182	238	143	54	22	103	18
1.10^{-1}m	133	157	216	106	33	-3	81	-19
Bromacetat: 1.10^{-10}m	203	221	276	178	103	61	141	53
1.10^{-9}m	167	204	267	168	67	44	132	43
1.10^{-8}m	163	200	250	166	63	40	115	41
1.10^{-7}m	186	214	259	188	86	54	124	63
1.10^{-6}m	200	231	290	200	100	71	155	75
1.10^{-5}m	186	219	267	194	86	59	132	69
1.10^{-4}m	160	174	258	190	60	14	123	65
1.10^{-3}m	155	170	250	188	55	10	115	63
1.10^{-2}m	140	153	216	174	40	-7	81	49
1.10^{-1}m	135	145	195	129	35	-15	60	4

Muskel, P-Abspaltung: % vom Kontrollwert Tabelle IX

Versuchstier: 1—3 Kaninchen, 4 Hund

Versuchsanordnung	Hexosediphosphat					Glyzerinphosphat				
	1	2	3	4	Mittel	1	2	3	4	Mittel
Natriumfluorid:										
1.10^{-10}	104	79	88	106	94	70	95	60	82	77
1.10^{-9}	105	85	101	127	104	91	114	91	99	99
1.10^{-8}	110	113	101	129	113	110	132	108	107	114
1.10^{-7}	100	89	99	124	103	100	85	96	103	96
1.10^{-6}	76	85	99	123	96	86	69	86	102	86
1.10^{-5}	105	102	113	134	114	93	95	89	90	92
1.10^{-4}	97	89	80	124	95	100	100	96	90	97
1.10^{-3}	76	72	59	114	90	105	116	110	89	105
1.10^{-2}	70	64	50	183	67	93	104	95	42	84
1.10^{-1}	47	50	23	21	37	29	87	27	0	36
Kaliumoxalat:										
1.10^{-10}	100	80	66	76	81	116	81	98	82	94
1.10^{-9}	102	86	77	97	91	70	56	96	79	75
1.10^{-8}	104	94	85	97	95	63	49	95	77	71
1.10^{-7}	100	86	85	90	90	50	32	90	70	60
1.10^{-6}	107	94	85	97	96	100	48	91	70	77
1.10^{-5}	104	94	90	90	95	125	116	93	71	101
1.10^{-4}	102	77	88	79	87	130	126	94	76	107
1.10^{-3}	100	74	88	76	84	105	113	91	42	88
1.10^{-2}	85	67	65	71	72	62	35	86	26	52
1.10^{-1}	50	9	16	1	19	38	0	65	0	26
Bromacetat:										
1.10^{-10}	76	54	46	97	68	122	98	115	76	103
1.10^{-9}	100	52	88	114	89	78	71	109	61	80
1.10^{-8}	107	89	115	114	106	73	64	96	59	73
1.10^{-7}	104	74	101	110	97	100	87	103	90	95
1.10^{-6}	102	67	88	86	86	117	114	129	107	117
1.10^{-5}	112	87	131	110	110	100	95	110	99	101
1.10^{-4}	107	86	88	97	95	70	22	102	93	72
1.10^{-3}	105	82	101	110	100	64	16	96	90	66
1.10^{-2}	76	60	82	76	74	46	0	65	70	45
1.10^{-1}	44	0	30	19	26	41	0	50	6	24

Zusammenfassung.

Es wurde die Einwirkung von drei Stoffen untersucht, die in höheren Konzentrationen die Milchsäure-Bildung im Gewebe stark herabsetzen bezw. vollkommen aufheben, und zwar von Natriumfluorid, Kaliumoxalat und Bromacetat. Als Angriffspunkt wurden allgemein die Gewebs-Phosphatasen angesehen, die die Aufspaltung der beim Zuckerabbau intermediär gebildeten Hexosephosphorsäureester bewirkt.

Von Phosphorsäureestern wurde die Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure untersucht und die Phosphat-Abspaltung in Gegenwart der Gifte geprüft.

In höheren Konzentrationen setzen die drei Verbindungen die Phosphat-Abspaltung aus den beiden Estern stark herab und heben ihn zum Teil vollkommen auf. In stärkeren Verdünnungen tritt in vielen Fällen eine Umkehrwirkung ein, d. h., die Phosphat-Abspaltung wird beschleunigt. Die Phosphatasen der Leber, Niere und des Muskels verhalten sich den Giften gegenüber bei den gleichen Konzentrationen nicht gleich. Die Wirkungskurve kann sogar einen entgegengesetzten Verlauf haben. Der Mechanismus der Phosphat-Abspaltung in verschiedenen Organen ist nicht einheitlich.

Daß aber außerdem bei Fluorid und Bromacetat noch andere Einflüsse durch die Milchsäure-Bildung aus Glykose vorliegen, ist, wie eingangs zitiert, durch Haarmanns Untersuchungen über die Milchsäure-Bildung im Hirngewebe bewiesen, die nur durch Oxalat unbeeinflußt bleibt.

Am Ende meiner Arbeit ist es mir eine Dankespflicht, Herrn Privatdozent Dr. W. Haarmann für die Ueberlassung des Themas und seine Anregungen bei der Arbeit und Herrn Direktor Prof. Dr. Freund für die freundliche Durchsicht zu danken.

Lebenslauf.

Am 8. November 1906 als Sohn des Oberpostsekretärs August Schröder in Mülheim-Ruhr geboren besuchte ich daselbst, nach 4jährigem Verbleib auf der Volksschule, das staatliche Gymnasium und erhielt hier Ostern 1928 das Reifezeugnis. Ich wandte mich zuerst der juristischen Laufbahn zu und studierte $5^1/_2$ Semester in Innsbruck, Köln, Rostock und Münster Jura. Im Dezember 1930 begann ich dann mein Studium der Zahnmedizin in Münster, legte im Februar 1932 die zahnmedizinische Vorprüfung ab, ging dann 1 Semester zur Westdeutschen Kieferklinik nach Düsseldorf und von hier aus wieder nach Münster zurück, wo ich im Juni 1934 mein Staatsexamen bestand.